

(Translation)

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

Date of Application: November 17, 2000
Application Number: Japanese Patent Application
No. 350695/2000
Applicant(s): NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.

April 20, 2001

Commissioner,
Patent Office

Kozo Oikawa (seal)

Certificate No. 2001-3032780

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

#6
11033 U.S. PTO
09/870483
06/01/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2000年11月17日

出願番号

Application Number:

特願2000-350695

出願人

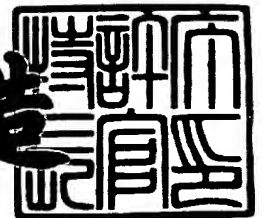
Applicant(s):

株式会社日本触媒

2001年 4月20日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3032780

【書類名】 特許願

【整理番号】 P00-0764

【提出日】 平成12年11月17日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 59/00

【発明の名称】 α -ヒドロキシカルボン酸の製造方法

【請求項の数】 3

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番地12 株式会社日本触媒内

【氏名】 奥田 典正

【特許出願人】

【識別番号】 000004628

【氏名又は名称】 株式会社 日本触媒

【代理人】

【識別番号】 100091096

【弁理士】

【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】

【識別番号】 100096183

【弁理士】

【氏名又は名称】 石井 貞次

【選任した代理人】

【識別番号】 100101904

【弁理士】

【氏名又は名称】 島村 直己

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9406568

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 α -ヒドロキシカルボン酸の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 炭化水素溶媒の存在下でシアノヒドリンを加水分解することを特徴とする α -ヒドロキシカルボン酸の製造方法。

【請求項 2】 加水分解反応後の反応溶液から炭化水素溶媒相を分離・除去することを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】 加水分解反応を鉍酸を用いて行うことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬中間体等として有用な α -ヒドロキシカルボン酸の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

α -ヒドロキシカルボン酸を製造する方法として、シアノヒドリンの加水分解によるものが知られており、このような加水分解反応は一般的にはシアノヒドリンと酸触媒（濃塩酸等）とを含む水性溶媒中で行われ、加水分解反応後は単一の水溶液となる。

しかしながら、上記加水分解反応では着色物質が生成して反応溶液が濃褐色に着色したり、また、副生成物の除去が困難である等の問題があり、高純度の α -ヒドロキシカルボン酸を収率よく得ることは困難である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、 α -ヒドロキシカルボン酸を純度よく製造する方法を提供することを目的する。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 炭化水素溶媒の存在下でシアノヒドリンを加水分解することを特徴とする α -ヒドロキシカルボン酸の製造方法。

(2) 加水分解反応後の反応溶液から炭化水素溶媒相を分離・除去することを特徴とする前記(1)に記載の製造方法。

(3) 加水分解反応を鉍酸を用いて行うことを特徴とする前記(1)又は(2)に記載の製造方法。

【0005】

【発明の実施の形態】

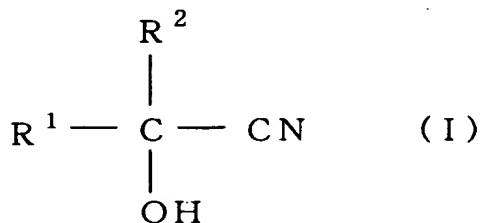
本発明の方法は、炭化水素溶媒の存在下でシアノヒドリンを加水分解して、該シアノヒドリンのシアノ基をカルボキシル基に変換して α -ヒドロキシカルボン酸を製造するものであり、加水分解反応で生じる着色物質及び副生成物等を容易に除去でき、 α -ヒドロキシカルボン酸を容易に純度よく製造することが可能である。

本発明において原料として用いるシアノヒドリンは、同一炭素原子に結合する水酸基とシアノ基とを分子内に少なくとも1組有するものであれば、特に制限はない。

本発明に用いるシアノヒドリンとしては、例えば次式(I)：

【0006】

【化1】



【0007】

(式中、 R^1 及び R^2 は、互いに異なっていても同一でもよく、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、炭素数14以下の1価の炭化水素基で一置換もしくは二置換されたアミノ基、メルカプト基又は炭素数22以下の1価の炭化水素基

を表し、前記炭化水素基中、 $-\text{CH}_2-$ 並びに $-\text{CH}_3$ の CH_2 はカルボニル基、スルホニル基、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ で置き換えられていてもよく、 $=\text{CH}_2$ は $=\text{O}$ 又は $=\text{S}$ で置き換えられていてもよく、また $-\text{CH}_2-$ の $\text{C}-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ の $\text{C}-\text{H}$ 、 $>\text{CH}-$ の $\text{C}-\text{H}$ 、 $=\text{CH}-$ の $\text{C}-\text{H}$ 並びに $=\text{CH}_2$ の $\text{C}-\text{H}$ は、 N 又は $\text{C}-$ ハロゲンで置き換えられていてもよく、また、 R^1 及び R^2 は、共同して2価の基を表してもよい。)

で示される化合物が挙げられる。

【0008】

前記式(I)において、炭素数22以下の1価の炭化水素基とは、直鎖状又は分岐状の鎖式炭化水素基、側鎖のない又は側鎖のある単環式炭化水素基、側鎖のない又は側鎖のある多環式炭化水素基、側鎖のない又は側鎖のあるスピロ炭化水素基、側鎖のない又は側鎖のある環集合構造の炭化水素基、あるいは、前記の環式炭化水素基が置換した鎖式炭化水素基のいずれをも含む。また、飽和な炭化水素基並びに不飽和な炭化水素基のいずれをも含むが、不飽和な炭化水素基において、 $\text{C}=\text{C}=\text{C}$ のアレン構造を含む基は除く。直鎖状又は分岐状の鎖式炭化水素基としては、例えば、飽和な鎖式炭化水素基である、炭素数1以上の直鎖状アルキル基、炭素数3以上の分岐状アルキル基、不飽和な鎖式炭化水素基である、炭素数2以上の直鎖状アルケニル基、炭素数3以上の分岐状アルケニル基、炭素数3以上の直鎖状アルキニル基、炭素数4以上の分岐状アルキニル基、炭素数4以上の直鎖状アルカジエニル基、炭素数5以上の分岐状アルカジエニル基などを例示することができる。単環式炭化水素基としては、例えば、飽和な単環式炭化水素基である、炭素数3以上の側鎖のないシクロアルキル基、総炭素数4以上の側鎖のあるシクロアルキル基、不飽和な単環式炭化水素基である、炭素数4以上の側鎖のないシクロアルケニル基、総炭素数5以上の側鎖のあるシクロアルキニル基、炭素数5以上の側鎖のないシクロアルカジエニル基、総炭素数6以上の側鎖のあるシクロアルカジエニル基などを例示することができる。不飽和な単環式又は多環式炭化水素基としては、芳香族炭化水素基、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、9-アントリル基など総炭素数6~22の側鎖のない芳香族基、総炭素数7以上の側鎖のある芳香族基、更には、環集合構造の炭化

水素基でもある、炭素数 12 のフェニルフェニル基、総炭素数 13 以上の側鎖のあるフェニルフェニル基を例示することができる。また、多環式炭化水素基としては、炭素数 6 以上の側鎖のない縮合環式炭化水素基、総炭素数 7 以上の側鎖のある縮合環式炭化水素基、炭素数 7 以上の側鎖のない架橋環式炭化水素基、総炭素数 8 以上の側鎖のある架橋環式炭化水素基、総炭素数 9 以上の側鎖のないスピロ炭化水素基、総炭素数 10 以上の側鎖のあるスピロ炭化水素基などを例示することができる。なお、前記の側鎖のない縮合環式炭化水素基において、縮合する環の一つがベンゼン環である場合、その総炭素数が 9 以上となるものを挙げることができ、前記の側鎖のある縮合環式炭化水素基において、縮合する環の一つがベンゼン環である場合、その総炭素数が 10 以上となるものを挙げるができる。環集合構造の炭化水素基としては、総炭素数 6 以上の側鎖のないシクロアルキルシクロアルキル基、総炭素数 7 以上の側鎖のあるシクロアルキルシクロアルキル基、総炭素数 6 以上の側鎖のないシクロアルキリデンシクロアルキル基、総炭素数 7 以上の側鎖のあるシクロアルキリデンシクロアルキル基などを例示することができる。なお、これらの環式炭化水素において、側鎖のあるとは、環上に鎖式炭化水素基が置換していることを意味する。前述する環式炭化水素基が置換した鎖式炭化水素基としては、総炭素数 7 以上の側鎖のない芳香族基で置換された直鎖状アルキル基、総炭素数 8 以上の側鎖のある芳香族基で置換された直鎖状アルキル基、総炭素数 9 以上の側鎖のない芳香族基で置換された分岐状アルキル基、総炭素数 10 以上の側鎖のある芳香族基で置換された分岐状アルキル基、総炭素数 8 以上の側鎖のない芳香族基で置換された直鎖状アルケニル基、総炭素数 9 以上の側鎖のある芳香族基で置換された直鎖状アルケニル基、総炭素数 9 以上の側鎖のない芳香族基で置換された分岐状アルケニル基、総炭素数 10 以上の側鎖のある芳香族基で置換された分岐状アルケニル基、総炭素数 8 以上の側鎖のない芳香族基で置換された直鎖状アルキニル基、総炭素数 9 以上の側鎖のある芳香族基で置換された直鎖状アルキニル基、総炭素数 10 以上の側鎖のない芳香族基で置換された分岐状アルキニル基、総炭素数 11 以上の側鎖のある芳香族基で置換された分岐状アルキニル基、総炭素数 10 以上の側鎖のない芳香族基で置換された直鎖状アルカジエニル基、総炭素数 11 以上の側鎖のある芳香族基で置換さ

れた直鎖状アルカジエニル基、総炭素数 11 以上の側鎖のない芳香族基で置換された分岐状アルカジエニル基、総炭素数 12 以上の側鎖のある芳香族基で置換された分岐状アルカジエニル基、総炭素数 4 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された直鎖状アルキル基、総炭素数 5 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された直鎖状アルキル基、総炭素数 6 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された分岐状アルキル基、総炭素数 7 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された分岐状アルキル基、総炭素数 5 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された直鎖状アルケニル基、総炭素数 6 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された直鎖状アルケニル基、総炭素数 6 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された分岐状アルケニル基、総炭素数 7 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された分岐状アルケニル基、総炭素数 5 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された直鎖状アルキニル基、総炭素数 6 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された直鎖状アルキニル基、総炭素数 7 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された分岐状アルキニル基、総炭素数 8 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された分岐状アルキニル基、総炭素数 8 以上の側鎖のないシクロアルキル基で置換された分岐状アルカジエニル基、総炭素数 9 以上の側鎖のあるシクロアルキル基で置換された分岐状アルカジエニル基などを例示することができる。

【 0 0 0 9 】

なお、以下においては、側鎖のない芳香族基、側鎖のある芳香族基、並びに、フェニルフェニル基又は側鎖のあるフェニルフェニル基などを併せて、アリアル基といい、このアリアル基で置換された直鎖状又は分岐状のアルキル基をアラルキル基という。他の環式炭化水素基に関しても、特に明記しない場合、環上に側鎖のないものとあるものを併せて指す場合には、単にシクロアルキル基等の名称を用いる。鎖式炭化水素基についても、直鎖状のものと分岐状のものを併せて指す場合には、単にアルキル基等の名称を用いる。

【 0 0 1 0 】

前記炭化水素基中、 $-CH_2-$ がカルボニル基、スルホニル基、 $-O-$ 又は $-S-$ で置き換えられると、それぞれケトン、スルホン、エーテル又はチオエーテ

ルの構造が導入され、 $-\text{CH}_3$ の $-\text{CH}_2-$ がカルボニル基、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ で置き換わると、それぞれホルミル基（アルデヒド）、水酸基又はメルカプト基に変わり、あるいは、末端の $=\text{CH}_2$ が $=\text{O}$ 又は $=\text{S}$ に置き換わると、ケトン、チオケトンの構造が導入されることを意味し、また、 $-\text{CH}_2-$ の $\text{C}-\text{H}$ が N に変わると、 $-\text{NH}-$ となり、 $>\text{CH}-$ の $\text{C}-\text{H}$ が N に変わると、 $>\text{N}-$ となり、 $=\text{CH}-$ の $\text{C}-\text{H}$ が N に変わると、 $=\text{N}-$ となり、末端の $-\text{CH}_3$ の $\text{C}-\text{H}$ が N に変わると、 $-\text{NH}_2$ が導入され、 $=\text{CH}_2$ の $\text{C}-\text{H}$ が N に変わると、 $=\text{NH}$ となる。また、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $=\text{CH}-$ 、 $\equiv\text{CH}$ 又は $>\text{CH}-$ の $\text{C}-\text{H}$ が $\text{C}-\text{ハロゲン}$ で置き換えられると、当該炭素上へハロゲン原子を置換することになる。なお、炭素鎖中における $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 N への置き換えは、当該炭化水素基に対する、それぞれオキサ置換、チア置換、アザ置換に当たり、例えば、炭化水素環の環の骨格炭素で起こると、炭化水素環のそれぞれ含酸素複素環、含硫黄複素環、含窒素複素環への変換となる。該炭化水素基中、 CH_2 並びに $\text{C}-\text{H}$ における置き換えは、それぞれ独立に行われてよく、加えて、前記の置き換えを行った後、なお当該炭素上に CH_2 又は $\text{C}-\text{H}$ が残存する際には、更に置き換えがなされてもよい。更には、前記の置き換えにより、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ の $-\text{CO}-\text{O}-\text{H}$ ；カルボン酸構造への変換などもなされる。

【 0 0 1 1 】

本明細書において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を指すが、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好ましい。

従って、前記炭化水素基としては、鎖式炭化水素基並びに環式炭化水素基など環構造を有する炭化水素基のいずれをも選択でき、例えば、飽和鎖式炭化水素基である直鎖状又は分岐状のアルキル基、不飽和鎖式炭化水素基である直鎖状又は分岐状のアルケニル基、直鎖状又は分岐状のアルキニル基、直鎖状又は分岐状のアルカジエニル基など、飽和な環式炭化水素基であるシクロアルキル基、不飽和な環式炭化水素基であるシクロアルケニル基、シクロアルキニル基、シクロアルカジエニル基など、芳香族炭化水素基であるアリール基、アラルキル基、アリーラルアルケニル基などが挙げられる。

【 0 0 1 2 】

更に詳しくいえば、直鎖状又は分岐状のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、2-メチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、メチルヘキシル基、メチルヘプチル基、メチルオクチル基、メチルノニル基、1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 6-ジメチルヘプチル基、3, 7-ジメチルオクチル基、2-エチルヘキシル基など、シクロアルキルアルキル基としては、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基など、シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基など、ビスシクロアルキル基としては、ノルボルニル基、ビスシクロ[2. 2. 2]オクチル基、アダマンチル基などが挙げられる。直鎖状又は分岐状のアルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、クロチル基（2-ブテニル基）、イソプロペニル基（1-メチルビニル基）など、シクロアルケニル基又はシクロアルカジエニル基としては、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサンジエニル基などが挙げられる。直鎖状又は分岐状のアルキニル基としては、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基などが挙げられる。アリール基としては、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、9-アントリル基、メチルフェニル基、ジメチルフェニル基、トリメチルフェニル基、エチルフェニル基、メチルエチルフェニル基、ジエチルフェニル基、プロピルフェニル基、ブチルフェニル基などが挙げられる。アラルキル基としては、例えばベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、フェネチル基（2-フェニルエチル基）、1-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、メチルベンジル基、メチルフェネチル基、ジメチルベンジル基、ジメ

チルフェネチル基、トリメチルベンジル基、エチルベンジル基、ジエチルベンジル基などが挙げられる。アリールアルケニル基としては、例えばスチリル基、メチルスチリル基、エチルスチリル基、ジメチルスチリル基、3-フェニル-2-プロペニル基などが挙げられる。

【 0 0 1 3 】

前記炭化水素基中の CH_2 がカルボニル基、スルホニル基、O又はSで、又はC-HがN又はC-ハロゲンで置き換えられた基としては、ケトン、アルデヒド、カルボン酸、スルホン、エーテル、チオエーテル、アミン、アルコール、チオール、ハロゲン、複素環（例えば、含酸素複素環、含硫黄複素環、含窒素複素環）などの構造を一つ以上含む基が挙げられる。なお、含酸素複素環、含硫黄複素環、含窒素複素環とは、環式炭化水素基の環骨格の炭素がそれぞれ酸素、硫黄、窒素で置き換わるものを意味し、更には、これらヘテロ原子置換が二種以上ある複素環であってもよい。前記の置換を有する炭化水素基としては、例えば、ケトン構造のアセチルメチル基、アセチルフェニル基；スルホン構造のメタンスルホニルメチル基；エーテル構造のメトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基、ブトキシエチル基、エトキシエトキシエチル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、フェノキシメチル基；チオエーテル構造のメチルチオメチル基、メチルチオフェニル基；アミン構造のアミノメチル基、2-アミノエチル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、2, 3-ジアミノプロピル基、2-アミノブチル基、3-アミノブチル基、4-アミノブチル基、2, 3-ジアミノブチル基、2, 4-ジアミノブチル基、3, 4-ジアミノブチル基、2, 3, 4-トリアミノブチル基、メチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、プロピルアミノメチル基、シクロペンチルアミノメチル基、アミノフェニル基、ジアミノフェニル基、アミノメチルフェニル基；含酸素複素環のテトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリルエチル基；含酸素複素芳香環のフリル基、フルフリル基、ベンゾフリル基、ベンゾフルフリル基；含硫黄複素芳香環のチエニル基；含窒素複素芳香環のピロリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、テトラジニ

ル基、キノリル基、イソキノリル基、ピリジルメチル基；アルコール構造の2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、2,3-ジヒドロキシブチル基、2,4-ジヒドロキシブチル基、3,4-ジヒドロキシブチル基、2,3,4-トリヒドロキシブチル基、ヒドロキシフェニル基、ジヒドロキシフェニル基、ヒドロキシメチルフェニル基、ヒドロキシエチルフェニル基；チオール構造の2-メルカプトエチル基、2-メルカプトプロピル基、3-メルカプトプロピル基、2,3-ジメルカプトプロピル基、2-メルカプトブチル基、3-メルカプトブチル基、4-メルカプトブチル基、メルカプトフェニル基；ハロゲン化炭化水素基である2-クロロエチル基、2-クロロプロピル基、3-クロロプロピル基、2-クロロブチル基、3-クロロブチル基、4-クロロブチル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジクロロフェニル基、ジブロモフェニル基、クロロフルオロフェニル基、トリフルオロフェニル基、トリクロロフェニル基、フルオロメチルフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基；アミン構造とアルコール構造を有する2-アミノ-3-ヒドロキシプロピル基、3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル基、2-アミノ-3-ヒドロキシブチル基、3-アミノ-2-ヒドロキシブチル基、2-アミノ-4-ヒドロキシブチル基、4-アミノ-2-ヒドロキシブチル基、3-アミノ-4-ヒドロキシブチル基、4-アミノ-3-ヒドロキシブチル基、2,4-ジアミノ-3-ヒドロキシブチル基、3-アミノ-2,4-ジヒドロキシブチル基、2,3-ジアミノ-4-ヒドロキシブチル基、4-アミノ-2,3-ジヒドロキシブチル基、3,4-ジアミノ-2-ヒドロキシブチル基、2-アミノ-3,4-ジヒドロキシブチル基、アミノヒドロキシフェニル基；ハロゲンと水酸基で置換された炭化水素基であるフルオロヒドロキシフェニル基、クロロヒドロキシフェニル基；カルボン構造のカルボキシフェニル基などが挙げられる。

【0014】

前記式(I)で示されるシアノヒドリンとしては、例えば、マンデロニトリル(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトニトリル)、3-フェノキシマンデロニ

トリル (2-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシフェニル) アセトニトリル)、
 4-メチルマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(p-トリル) アセトニトリル)、
 2-クロロマンデロニトリル (2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトニトリル)、
 3-クロロマンデロニトリル (2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトニトリル)、
 4-クロロマンデロニトリル (2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセトニトリル)、
 3-ニトロマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(3-ニトロフェニル) アセトニトリル)、
 3, 4-メチレンジオキシマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) アセトニトリル)、
 2, 3-メチレンジオキシマンデロニトリル (2-ヒドロキシ-2-(2, 3-メチレンジオキシフェニル) アセトニトリル)、
 2-ベンジル-2-ヒドロキシアセトニトリル、2-(2-フリル)-2-ヒドロキシアセトニトリル等の2-アリール-2-ヒドロキシアセトニトリル；
 2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-プロピルアセトニトリル、
 2-ヒドロキシ-2-イソプロピルアセトニトリル、2-ブチル-2-ヒドロキシアセトニトリル、
 2-シクロヘキシル-2-ヒドロキシアセトニトリル等の2-アルキル-2-ヒドロキシアセトニトリル；
 2-エチル-2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル、2-ブチル-2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル、
 2-ヒドロキシ-2-メチル-2-プロピルアセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-イソプロピル-2-メチルアセトニトリル、
 2-ヒドロキシ-2-メチル-2-ペンチルアセトニトリル、2-ヒドロキシ-2-メチル-2-(2-メチルプロピル) アセトニトリル、
 2-ヒドロキシ-2-メチル-2-(3-メチルブチル) アセトニトリル等の2, 2-ジアルキル-2-ヒドロキシアセトニトリル；
 2-ヒドロキシ-2-メチル-2-(2-プロペニル) アセトニトリル、2-(3-ブテニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル等の2-アルキル-2-アルケニル-2-ヒドロキシアセトニトリル；
 2-(3-クロロプロピル)-2-ヒドロキシ-2-メチルアセトニトリル等の2-アルキル-2-(ハロアルキル)-2-ヒドロキシアセトニトリル；
 2-(1-(アルコキシカルボニルアミノ)-2-シクロヘキシルエチル)-2-ヒドロキシアセトニトリル等の2-(1-(保護アミノ) アルキル)-2-

ーヒドロキシアセトニトリル；2-ヒドロキシ-2-（2-メチルチオエチル）アセトニトリル等の2-アルキルチオアルキル-2-ヒドロキシアセトニトリル；2-ヒドロキシ-2-ピバロイルアセトニトリル等の2-アシル-2-ヒドロキシアセトニトリルが挙げられる。

【 0 0 1 5 】

R^1 及び R^2 で表される2価の基としては特に制限はなく、例えば、炭素数2～22のアルキレン基、ノルボルナン-2-イリデン、2-ノルボルネン-5-イリデン等が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

本発明に用いるシアノヒドリンは、公知の方法、例えば、対応するカルボニル化合物又はその亜硫酸水素ナトリウム付加物にシアン化アルカリを作用して得られる。また、前記式（I）において R^1 及び R^2 が互いに異なるシアノヒドリンを用いる場合は（S）-体、（R）-体のいずれでも用いることができ、これらは、例えば、対応するカルボニル化合物又はその亜硫酸水素ナトリウム付加物にシアン化アルカリを作用して得られるシアノヒドリンを光学分割する方法、対応するカルボニル化合物に、植物から抽出される（S）-ヒドロキシニトリルリアーゼ、（R）-ヒドロキシニトリルリアーゼ等の酵素の存在下にシアン化水素を不斉付加する方法（例えば、Synthesis, July 1990, 575-578; Tetrahedron Letters, 32, 2605-2608 (1991); 特開昭63-219388号; 特開平5-317065号; 特開平9-227488号公報）、ラセミ体のシアノヒドリンエステルを化学的に合成した後、これを原料として酵素により不斉加水分解する方法（例えば、特開昭62-65688号公報）、対応するカルボニル化合物に、（S）-ヒドロキシニトリルリアーゼ、（R）-ヒドロキシニトリルリアーゼ等の酵素の遺伝子を組み込んだ遺伝子組換え微生物によって生産された酵素の存在下にシアン化水素を不斉付加する方法（例えば、WO98/30711、特開平9-227488号公報）により製造することができる。

【 0 0 1 7 】

本発明で加水分解反応に用いる触媒としては、鉱酸を用いるのが好ましい。そのような鉱酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸、過塩素酸、

好ましくは塩酸が挙げられる。

加水分解触媒の使用量がシアノヒドリンに対して多過ぎると、経済的に不利で、かつ回収率が低下し、一方、使用量が少なすぎると、反応が遅く十分に進行しなくなったり、原料に光学活性シアノヒドリンを用いた場合には目的とする α -ヒドロキシカルボン酸の光学純度が低下するので、加水分解触媒の使用量は、シアノヒドリンに対して、通常1.5～10当量であり、1.5～8当量であることが好ましく、2～7当量であることが更に好ましい。

【0018】

次に、本発明で用いる炭化水素溶媒について述べる。本発明で用いる炭化水素溶媒としては、炭素原子と水素原子のみからなる有機化合物であり、且つ加水分解反応時の温度において液体として存在し、水相と分離するものであれば特に制限されない。

そのような炭化水素溶媒としては、直鎖状又は分岐状の鎖式炭化水素、側鎖のない又は側鎖のある環式炭化水素、あるいは、前記の環式炭化水素基が置換した鎖式炭化水素のいずれをも含む。また、これらの炭化水素は分子内に不飽和結合を有していてもよい。以下に、前記炭化水素溶媒の代表的なものについて例示する。

【0019】

直鎖状又は分岐状の鎖式炭化水素溶媒としては、例えば、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等、及びそれらの構造異性体、例えば2-メチルペンタン、3-メチルペンタン等の炭素数5～16の鎖式炭化水素が挙げられる。

側鎖のない又は側鎖のある環式炭化水素としては、シクロペンタン、シクロヘキサン等、及びそれらの構造異性体、例えばメチルシクロペンタン、メチルシクロヘキサン等の炭素数6～16の飽和単環式炭化水素、並びにベンゼン、トルエン、トリメチルベンゼン、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレン、若しくはキシレンの異性体混合物等の芳香族炭化水素が挙げられる。

これらの炭化水素溶媒のうちベンゼン、トルエン、*p*-キシレンが好ましく、トルエンが更に好ましい。

また、上記炭化水素溶媒を二種以上を組合わせた混合溶媒を用いてもよい。

【 0 0 2 0 】

本発明の製造方法では、前記シアノヒドリンを前記炭化水素溶媒の存在下で加水分解する。即ち、反応容器に炭化水素溶媒、加水分解触媒を含む水、及び原料のシアノヒドリンを加えて反応させる。反応溶液は静置すると炭化水素溶媒相と水相とに分離するので、反応溶液を適当に攪拌しながら加水分解反応を行うのが好ましい。

【 0 0 2 1 】

本発明においては炭化水素溶媒の使用量は、原料のシアノヒドリンに対して 1 0 ～ 2 0 0 重量%であり、好ましくは 2 0 ～ 1 0 0 重量%である。また、反応開始時における反応混合物中の水の含量は、シアノヒドリンに対して 7 ～ 5 0 当量であることが好ましく、 1 0 ～ 4 0 当量であることが更に好ましい。

【 0 0 2 2 】

また、本発明の製造方法においては、加水分解反応時の最高温度が 9 0 ℃を超えると、副生成物や着色が増加したり目的とする α -ヒドロキシカルボン酸の純度が低下し、また反応時の温度が 4 0 ℃以下の場合には反応が十分に進行せず収率の低下を招くので、加水分解時の反応溶液の温度は 4 0 ～ 9 0 ℃であることが好ましく、 5 0 ～ 8 0 ℃であることが更に好ましい。また反応時間は、 1 ～ 2 4 時間とすることが好ましく、 2 ～ 1 2 時間とすることが更に好ましい。

【 0 0 2 3 】

反応終了後、反応溶液から目的とする α -ヒドロキシカルボン酸を単離する。加水分解終了後の反応溶液は、静置すると着色物質や副生成物等を含む炭化水素溶媒相と α -ヒドロキシカルボン酸を含む水相とに分離するので、反応溶液から炭化水素溶媒相を分離・除去する。残った水相に酢酸エチル等の有機溶媒を加えて抽出操作を行い、必要に応じて有機相を水洗した後に有機相から溶媒を留去することにより、目的とする α -ヒドロキシカルボン酸を高純度で得ることができる。

【 0 0 2 4 】

本発明の製造方法では、加水分解反応中に生じる着色物質や副生成物等の不純物は水相から炭化水素溶媒相へ抽出され、目的とする α -ヒドロキシカルボン酸

は水相に残るため、反応液（水相）及び α -ヒドロキシカルボン酸の着色を抑え、容易に高純度の α -ヒドロキシカルボン酸を得ることができる。

【0025】

【実施例】

以下、本発明を実施例及び比較例により説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

【0026】

（実施例1）

100ml フラスコ中に光学純度98%e.e.の(R)-2-クロロマンデロニトリル25.2g(0.150mol)、35%塩酸46.9g(HCl 0.450mol)及びトルエン7.56gを仕込み、室温で1時間攪拌した後、加熱して70℃で4時間反応を行った。室温まで冷却して静置した後、上相のトルエン相を除去した。残った水相に酢酸エチル50gを加え、分液漏斗中で振り混ぜた後、有機相を水相から分離した。水相を酢酸エチル50gで抽出し、得られた有機相を前に得た有機相と合わせた後、水15gで洗浄した。こうして得られた、目的とする(R)-2-クロロマンデル酸を含む溶液を減圧下で乾固した後、トルエン25gで洗浄し乾燥させ、(R)-2-クロロマンデル酸26.9gを得た。(R)-2-クロロマンデル酸の純度はHPLCで99.0%であり、光学純度は96.6%(e.e.)であった。得られた(R)-2-クロロマンデル酸の収率は94.4%であった。

【0027】

（実施例2）

トルエンの使用量を25.2gとした以外は、実施例1と同様にして(R)-2-クロロマンデル酸を製造した。

【0028】

（実施例3）

トルエンの代わりにベンゼンを使用した以外は、実施例1と同様にして(R)-2-クロロマンデル酸を製造した。

【0029】

(実施例 4)

トルエンの代わりにp-キシレンを使用した以外は、実施例 1 と同様にして (R) - 2 - クロロマンデル酸を製造した。

【0030】

(比較例 1)

トルエンを加えない以外は、実施例 1 と同様にして (R) - 2 - クロロマンデル酸を製造した。

実施例 1 ～ 4 及び比較例 1 の結果を表 1 に示す。

【0031】

【表 1】

No.	炭化水素溶媒 (シアノヒドリン に対する重量比)	反応液の着色	R-2CMA 収率 (%)	カルボン酸純度 (%)	光学純度 (% e. e.)
実施例 1	トルエン (0.3)	薄いオレンジ色	94.4	99.0	96.6
実施例 2	トルエン (1.0)	非常に薄い黄色	93.6	99.3	96.7
実施例 3	ベンゼン (0.3)	薄いオレンジ色	94.1	99.1	96.6
実施例 4	p-キシレン (0.3)	薄いオレンジ色	93.8	98.8	96.4
比較例 1	なし	濃赤褐色	93.6	96.5	96.2

R-2CMA: (R) - 2 - クロロマンデル酸

【0032】

【発明の効果】

本発明によれば、着色物質や副生成物等の不純物をほとんど含まない高純度の α - ヒドロキシカルボン酸を容易に製造する方法を提供することができる。また、本発明の製造方法では加水分解反応の前後でシアノヒドリンの立体配置は変化しないので、光学活性シアノヒドリンを用いた場合でも、光学純度を保ったまま対応する光学活性 α - ヒドロキシカルボン酸を得ることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 α -ヒドロキシカルボン酸を純度よく製造する方法を提供することを目的する。

【解決手段】 炭化水素系溶媒の存在下でシアノヒドリンを加水分解することを特徴とする α -ヒドロキシカルボン酸の製造方法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000004628]

1. 変更年月日 1991年 6月11日
[変更理由] 名称変更
住 所 大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番1号
氏 名 株式会社日本触媒

2. 変更年月日 2000年12月 6日
[変更理由] 住所変更
住 所 大阪府大阪市中央区高麗橋4丁目1番1号
氏 名 株式会社日本触媒